



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 178 556**

⑫ Número de solicitud: 200001707

⑬ Int. Cl.⁷: C04B 11/00

C04B 11/28

A61F 2/28

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **30.06.2000**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2002**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.12.2002

⑱ Solicitante/s: **UNIVERSITAT POLITÈCNICA
DE CATALUNYA**
C/ Jordi Girona, 31
08034 Barcelona, ES

⑲ Inventor/es: **Fernández Aguado, Enrique;**
Ginebra Molins, María Pau;
Lidgren, Lars;
Nilsson, Malin y
Planell Estany, Josep Antón

⑳ Agente: **No consta**

㉑ Título: **Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada.**

㉒ Resumen:

Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada.

Se ha inventado un cemento de sulfato de calcio que puede ser utilizado como biomaterial. Los ingredientes activos esenciales son el sulfato de calcio hemihidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) y el fosfato tricálcico α ($\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Para mejorar sus propiedades se añaden otros ingredientes tales como sulfatos, fosfatos y/o carbonatos de Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} y/o Zn^{2+} . Una característica especial de este nuevo cemento para aplicaciones biomédicas relacionadas con tejidos duros es que produce después de fraguado un material compuesto formado por una red de cristales de sulfato de calcio dihidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) y cristales de hidroxiapatita deficiente en calcio ($\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$) interconectados.

Controlando las proporciones iniciales de los ingredientes activos esenciales se controla la proporción de los productos finales de fraguado y por lo tanto la velocidad de reabsorción pasiva y activa del material compuesto *in vivo*.

ES 2 178 556 A1

DESCRIPCION

Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada.

Sector de la técnica

Biomateriales para la estabilización de fracturas óseas y/o el relleno de cavidades óseas. Biomateriales para el recubrimiento de prótesis y/o implantes. Biomateriales para la fijación de prótesis y/o implantes. Biomateriales para sistemas de liberación de fármacos (*Drug delivery systems*). Biomateriales para soportes de crecimiento celular en Ingeniería de tejidos (*Tissue Engineering scaffolds*).

Estado de la técnica

Tanto el número de patentes como el número de publicaciones científicas de materiales tipo cemento de fosfatos de calcio para ser utilizados como biomateriales ha aumentado de forma espectacular hasta nuestros días desde que Brown y Clow presentaron su primera patente en 1985 (W.E. Brown and L.C. Chow, Dental restorative cement pastes, US Patent 4.518.430 of May 21, 1985). La idea principal de estos biomateriales formados esencialmente por fosfatos de calcio consiste en utilizar la diferencia de acidez y basicidad existente entre los distintos fosfatos de calcio conocidos para formar mediante mezcla, en solución acuosa, una sal de composición química diferente a la de los productos reactivos iniciales pero cercana a la composición química de la hidroxiapatita, que es la fase mineral que forma los tejidos duros. De esta manera el material así formado después del fraguado del cemento, como consecuencia de las reacciones químicas de disolución y precipitación que tienen lugar durante el fraguado, forma una estructura estable de cristales de hidroxiapatita interconectados que sólo puede reabsorberse *in vivo* mediante actividad celular, es decir, mediante actividad osteoclástica y osteoblástica. Debido a la estructura apatítica de los productos de la reacción de fraguado estos materiales poseen propiedades osteoconductoras. Sin embargo, alguno de los problemas que se han referenciado para este tipo de materiales indican una lenta reabsorción *in vivo* así como tiempos de fraguado iniciales elevados para aquellas formulaciones con elevadas propiedades mecánicas finales. Esta discordancia práctica, de vital importancia en aplicaciones biomédicas, entre los tiempos de fraguado y las propiedades mecánicas hacen que estos materiales no sean aptos para aplicaciones que requieran una rápida estabilización mecánica inicial.

De la misma manera, el estado de la técnica para los cementos de sulfato de calcio indica en la actualidad una disminución en el número de patentes y publicaciones científicas para este material en aplicaciones biomédicas. La razón principal se encuentra en su rápida velocidad de reabsorción *in vivo* que se produce de forma pasiva, es decir, sin actividad celular. A pesar de todo, los cementos de sulfato de calcio poseen la ventaja de tener un rápido fraguado y una elevada resistencia mecánica inicial que confieren una muy buena estabilidad mecánica inicial del implante. Además, el sulfato de calcio es un excelente portador de fármacos. Sin embargo, la utilización del sulfato

de calcio como único componente en el cemento confiere a este material una falta de flexibilidad en el control de la biorreabsorción. Al implantar cemento de sulfato de calcio, éste se reabsorbe demasiado deprisa como para poder ser substituido por tejido óseo nuevo durante el crecimiento óseo.

Breve explicación de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo cemento consistente en un polvo y un líquido que al mezclarse en forma de pasta endurece rápidamente con el tiempo. El nuevo material endurecido debe sus propiedades a las reacciones de hidratación características del sulfato de calcio hemihidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) y del fosfato tricálcico α ($\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) que dan como productos finales de las reacciones de fraguado sulfato de calcio dihidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) y hidroxiapatita deficiente en calcio ($\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$), respectivamente.

En condiciones óptimas, el cemento debe ser inyectable y/o con una resistencia a la compresión máxima suficiente de 50 MPa y/o con el 60-80 % de este valor alcanzable en un tiempo suficiente de 30 minutos.

Estos nuevos cementos pueden ser inyectables a través de agujas de inyección con un diámetro interior desde 1 hasta 15 mm y con una longitud de aguja desde 25 hasta 150 mm.

El volumen de cemento que puede ser inyectado cada vez puede variar hasta un máximo de 200 ml según las necesidades de la aplicación.

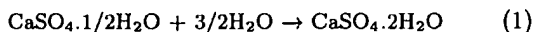
La temperatura a la cual puede inyectarse el nuevo cemento puede controlarse durante el proceso de inyección desde 5°C hasta 50°C. La presión de inyección puede controlarse durante el proceso de inyección en función de la viscosidad del cemento.

Los anteriores objetivos de la invención y otros quedarán claros a partir de la siguiente descripción que sigue.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un cemento de sulfato de calcio que comprende como principales ingredientes reactivos en la fase en polvo cristales de sulfato de calcio hemihidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) y fosfato tricálcico α ($\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Además pueden añadirse en la fase en polvo otros ingredientes tales como sulfatos, fosfatos y/o carbonatos de Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} y/o Zn^{2+} . La fase líquida comprende agua o una solución acuosa que puede incorporar sales inorgánicas y/o orgánicas en disolución y/o en emulsión a modo de aceleradores y/o retardadores y/o agentes porogénicos.

Descripción de la invención

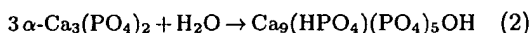
El primer ingrediente principal, el sulfato de calcio hemihidratado se hidrata según la siguiente reacción química:



Durante el proceso de hidratación el cemento de sulfato de calcio endurece con el tiempo debido a la formación de los cristales de sulfato de calcio dihidratado que crecen y forman, puntos de unión físicos entre sí hasta formar una estructura tridimensional de cristales interconectados capaz de soportar carga mecánica. La reacción de hidratación del sulfato de calcio hemihidratado es exotérmica. La energía liberada durante el pro-

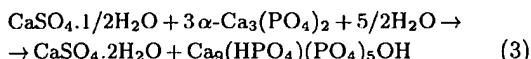
ceso es absorbida por el cemento y por lo tanto la temperatura del cemento aumenta.

El segundo ingrediente principal, el fosfato tricálcico *alpha* se hidrata según la siguiente reacción química:



El proceso de hidratación del fosfato tricálcico *alpha* se ve acelerado con un incremento de la temperatura durante el fraguado.

El nuevo cemento, que consiste en una mezcla de ambos ingredientes activos, se hidratará en consecuencia, teóricamente según la siguiente reacción química básica:



La ventaja de tener en una única mezcla a ambos ingredientes activos, es decir, al sulfato de calcio hemihidratado y al fosfato tricálcico *alpha* es clara después de las explicaciones dadas hasta ahora y de las que seguirán a continuación. Como consecuencia de las reacciones de hidratación parciales según se expresan en las Ecuaciones (1) y (2) y que ahora se darán a la vez según la reacción de hidratación que se expresa en la Ecuación (3), se obtendrá un material que una vez endurecido estará formado por una estructura tridimensional de cristales entrelazados y/o interconectados de sulfato de calcio dihidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) y de hidroxiapatita deficiente en calcio ($\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$). Como el sulfato de calcio dihidratado sufre reabsorción pasiva *in vivo*, es decir, sin actividad celular, y la hidroxiapatita deficiente en calcio sufre reabsorción activa *in vivo*, es decir, con actividad celular, el cemento de la presente invención aporta una solución al control de la velocidad de reabsorción del nuevo cemento *in vivo* mediante el control de las proporciones relativas de los ingredientes activos en la mezcla inicial de la fase en polvo del cemento. Desde el punto de vista de las propiedades iniciales de fraguado, el nuevo cemento también aporta nuevas ventajas ya que la energía liberada durante la reacción de fraguado del sulfato de calcio hemihidratado elevará la temperatura de la pasta de cemento y ayudará a acelerar la reacción de fraguado del segundo componente activo, es decir, del fosfato tricálcico *alpha*.

El cemento de esta invención puede contener como compuestos adicionales sulfatos, fosfatos y/o carbonatos de Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} y/o Zn^{2+} que pueden tener la función de moderar la velocidad de la reacción de fraguado.

En la presente invención de cemento de sulfato de calcio, el polvo del cemento se premezcla con los compuestos adicionales, en el caso de que fueran necesarios, para formar una mezcla de polvo homogénea. Como sustancia líquida del cemento se utiliza agua destilada o una solución salina que puede contener sales inorgánicas y/o orgánicas. Tanto la resistencia como el tiempo de fraguado dependen del tamaño de partícula de los ingredientes del polvo del cemento. En general un tamaño medio de partícula entre $0.05 \mu\text{m}$ y $50 \mu\text{m}$, producido por cualquier método de molido, puede dar propiedades aceptables.

Después de mezclar el polvo y el líquido del cemento se dispone de un período de tiempo para moldear la pasta de cemento y colocarlo *in situ* directamente o mediante un método de inyección. El tiempo de inyección y los tiempos de fraguado pueden vaciarse modificando principalmente la proporción relativa entre la fase en polvo y la fase líquida del cemento.

El cemento de la presente invención puede utilizarse como cemento de reabsorción controlada *in vivo* en aplicaciones que impliquen la estabilización inmediata de fracturas óseas, el relleno de cavidades óseas, en osteoporosis, como recubrimiento de prótesis y/o implantes y/o como material de fijación de prótesis y/o implantes. Otras aplicaciones pueden encontrarse al utilizar el nuevo cemento como sistema de liberación de fármacos ya que tanto el sulfato de calcio dihidratado como la hidroxiapatita deficiente en calcio son excelentes portadores y pueden actuar de forma selectiva. Así mismo, el cemento de la presente invención pueden utilizarse como material de soporte en Ingeniería de tejidos.

Las aplicaciones anteriores no se mencionan en un sentido restrictivo y por lo tanto cualquier experto en la materia puede encontrar nuevas aplicaciones en campos biomédicos relacionados con los tejidos duros.

Modo de realización de la invención

Ejemplo 1

Los compuestos $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ y $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ fueron pesados en proporciones relativas en peso de 100:0, 80:20, 60:40, 40:60, 20:80, 0:100. Estas mezclas de polvo se identificaron como series distintas y se utilizaron como fase en polvo del cemento después de homogeneización mediante mezcla. Como fase líquida se utilizó una solución tampón acuosa de fosfatos de sodio. La fase en polvo y la fase líquida anteriormente preparadas se mezclaron en una proporción Líquido:Polvo de 0.35 ml/g. Con las pastas así formadas se prepararon probetas cilíndricas de cemento de 6 mm de diámetro por 12 mm de altura en un molde de Teflón y se dejaron fraguar en una solución de Ringer a 37°C durante un máximo de 14 días.

Se seleccionaron 3 probetas para cada serie preparada. Se liofilizaron y se prepararon en polvo para su análisis químico por difracción de Rayos-X. El análisis por difracción de Rayos-X reveló la existencia de dos fases, una correspondiente al sulfato de calcio dihidratado y otra típicamente apatítica asociada a la hidroxiapatita deficiente en calcio. Estos resultados confirman la hipótesis sobre la reacción de fraguado que controla las propiedades de este cemento como se expresó a través de la Ecuación (3).

El análisis comparativo de las intensidades relativas de los picos característicos de difracción de los productos de la reacción de fraguado permitió calcular una recta de calibración en función de los porcentajes relativos de los reactivos iniciales de la fase en polvo del cemento.

Ejemplo 2

Se seleccionó 1 probeta fraguada a los 14 días para cada serie preparada según el Ejemplo 1. Cada probeta cilíndrica se fracturó longitudinalmente según el método Brasil en una máquina universal de ensayos y se protegió para observa-

ción microscópica en un Microscopio Electrónico Ambiental de Barrido. Las observaciones realizadas concuerdan con los resultados de difracción de Rayos-X. Se observaron cristales típicos de sulfato de calcio dihidratado y de hidroxiapatita deficiente en calcio entrelazados y formando colonias. La proporción relativa de cristales de sulfato de calcio dihidratado y de hidroxiapatita deficiente en calcio se ajustó a lo esperado según las proporciones relativas de los ingredientes activos que formaban la fase en polvo del cemento.

Ejemplo 3

Se seleccionaron 5 probetas fraguadas a los 14 días para cada serie preparada según el Ejemplo 1. Cada probeta cilíndrica fue ensayada a com-

presión hasta rotura en una máquina universal de ensayos. El valor medio de la resistencia a la compresión fue calculado a partir de los resultados individuales de cada una de las cinco probetas para cada serie. Se observó que la resistencia a la compresión máxima así obtenida a los 14 días de fraguado podía expresarse como una combinación lineal de los valores de resistencia a la compresión máximos obtenidos para las series 100:0 y 0:100. Se observó que los coeficientes de la combinación lineal variaban de 0 a 1 y estaban directamente correlacionados con las proporciones en peso teóricas de sulfato de calcio dihidratado y de hidroxiapatita deficiente en calcio que había en las mezclas fraguadas.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada **caracterizado** porque en su composición interviene principalmente el sulfato de calcio y el fosfato de calcio.

2. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 1 **caracterizado** porque se constituye por la suma de una parte en forma de polvo y otra en forma líquida, que una vez rápidamente mezcladas en forma de pasta endurece con el tiempo.

3. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 1 **caracterizado** porque los ingredientes reactivos del polvo son el sulfato de calcio hemihidratado y el fosfato tricálcico *alpha*.

4. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 3 **caracterizado** porque el fosfato tricálcico *alpha* puede ser sustituido total o parcialmente por cualquier otro fosfato de calcio que pueda ser obtenido por precipitación en fase líquida o por sinterización a alta temperatura.

5. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 4 **caracterizado** porque los fosfatos de calcio que sustituyen total o parcialmente al fosfato tricálcico *alpha* sean alguno de los siguientes compuestos: $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CaHPO_4 , $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$, $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

6. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 3 **caracterizado** porque el sulfato de calcio hemihidratado puede ser sustituido total o parcialmente por sulfato de calcio hemihidratado de tipo *alpha* y/o de tipo *beta*.

7. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 3 **caracterizado** porque en la fase en polvo del cemento se pueden añadir sulfatos, fosfatos y/o carbonatos de Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} y/o Zn^{2+} .

8. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 3 **caracterizado** porque el fosfato tricálcico *alpha* se ha obtenido por métodos de vía húmeda y/o por métodos de vía seca y un posterior tratamiento térmico en estado sólido a una temperatura de sinterización entre 800 y 1550°C.

9. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 3 y 8 **caracterizado** porque el fosfato tricálcico *alpha* se ha molido por cualquier método de molienda y que posee un tamaño medio de partícula menor o igual que 100 μm .

10. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 9 **caracterizado** porque el fosfato tricálcico *alpha* tiene un tamaño de partícula menor de 100 μm , preferiblemente menor de 50 μm , preferiblemente menor de 20 μm , preferiblemente menor de 10 μm , preferiblemente menor de 5 μm .

11. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 3 y 6 **caracterizado** porque el sulfato de calcio hemihidratado de tipo *alpha* y/o *beta* posee un tamaño

medio de partícula menor de 100 μm , preferiblemente menor de 50 μm , preferiblemente menor de 20 μm , preferiblemente menor de 10 μm , preferiblemente menor de 5 μm .

12. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 2 **caracterizado** porque la fase líquida del cemento está formada por agua destilada y/o una solución acuosa y/o una solución salina y/o una solución de sales inorgánicas y/o una solución de sales orgánicas.

13. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 2 y 12 **caracterizado** porque la fase líquida del cemento puede contener sulfatos, fosfatos y/o carbonatos de Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} y/o Zn^{2+} .

14. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 2, 12 y 13 **caracterizado** porque la fase líquida del cemento puede contener biopolímeros y/o ácidos orgánicos y/o ácidos inorgánicos y/o polímeros sintéticos.

15. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado** porque el cemento puede contener antioxidantes y/o vitaminas y/o antibióticos y/o factores de crecimiento óseo.

16. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 3 **caracterizado** porque la proporción relativa en peso en la fase en polvo del cemento del sulfato de calcio hemihidratado y del fosfato tricálcico *alpha* respectivamente, se encuentra entre los cocientes 100:0, 99:1, 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80, 10:90, 1:99, 0:100.

17. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 7 **caracterizado** porque la cantidad de estos aditivos con relación al polvo está entre un 0 y un 50 % en peso.

18. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 7 **caracterizado** porque la cantidad de estos aditivos con relación a la fase líquida está entre un 0 y un 25 % en peso.

19. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según reivindicación 2, 3 y 12 **caracterizado** porque la proporción relativa entre la fase líquida y la fase en polvo del cemento está entre 0.1 ml/g y 10 ml/g, preferiblemente menor de 10 ml/g y/o preferiblemente menor de 5 ml/g y/o preferiblemente menor de 1 ml/g.

20. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado** porque posee una resistencia máxima a la compresión después de fraguado entre 5 y 10 MPa y/o preferiblemente entre 10 y 20 MPa y/o preferiblemente entre 20 y 40 MPa y/o preferiblemente entre 40 y 80 MPa y/o preferiblemente mayor de 80 MPa y menor de 150 MPa.

21. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según la reivindicación 20 **caracterizado** porque el cemento alcanza el 60-80 % del valor máximo de la resistencia a la compresión en un tiempo mínimo de 24 horas, preferiblemente en un tiempo mínimo de 12 horas, preferiblemente en un tiempo mínimo de 6 horas,

preferiblemente en un tiempo mínimo de 3 horas, preferiblemente en un tiempo mínimo de 1 hora, preferiblemente en un tiempo mínimo de 30 minutos, preferiblemente en un tiempo mínimo de 15 minutos.

22. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado** porque puede ser inyectado a través de agujas de inyección con un diámetro interior mínimo de 1 mm y máximo de 15 mm y una longitud de inyección mínima de 25 mm y máxima de 200 mm.

23. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado** porque puede inyectarse en cantidades desde 1 ml de cemento hasta 200 ml de cemento.

24. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado** porque puede fraguarse *ex vivo* a una temperatura controlada desde 5 hasta 100°C.

25. Cemento de sulfato de calcio con biode-

gradación controlada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado** porque puede inyectarse *in vivo* a una temperatura controlada para el cemento desde 5 hasta 50°C, preferiblemente a 37°C.

26. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado** porque puede inyectarse a la presión de inyección adecuada dependiendo de la viscosidad del cemento y de las características de la pistola de inyección.

27. Cemento de sulfato de calcio con biodegradación controlada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado** porque tenga un tiempo de inyección menor de 5 minutos y/o preferiblemente alrededor de 3 minutos, y/o porque tenga un tiempo de fraguado menor de 15 minutos y/o preferiblemente menor de 10 minutos, y/o porque tenga una resistencia a la compresión aproximada de 30 MPa en un tiempo aproximado de 10 minutos, y/o porque mantenga la resistencia a la compresión aproximada de 30 MPa durante los 3 primeros meses de implantación.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

⑪ ES 2 178 556

⑫ N.º solicitud: 200001707

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 30.06.2000

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁷: C04B 11/00, 11/28, A61F 2/28

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| X | WO 9747334 A (BIOLAND) 18.12.1997, reivindicaciones 1,4,5,6,7. | 1-3,6,20 |
| X | US 5462722 A (LIU et al.) 31.10.1995, ejemplos. | 1-3,10,11 |
| X | WO 9117722 A (LIFECORE BIOMEDICAL) 28.11.1991, reivindicaciones. | 1-3 |
| A | US 5681873 A (NORTON et al.) 28.10.1997, reivindicaciones. | 1-27 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

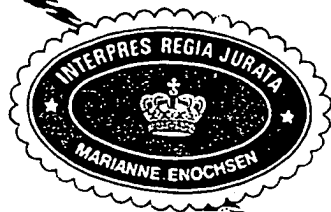
☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
12.11.2002

Examinador
J. García-Cernuda Gallardo

Página
1/1

TRANSLATION



| | | |
|--------------------------------|---|--|
| (19) [Spanish coat of arms] | THE SPANISH PATENT AND TRADEMARK OFFICE SPAIN | {bar code} |
| | | (11) Publication no.: 2 178 556 |
| | | (21) Application no.: 200001707 |
| | | (51) Int. Cl. ⁷ : C04B 11/00 C04B 11/28 A61F 2/28 |

[In left margin of page 1:] **ES 2 178 556 A1**

[At the bottom of this page: Fascicles are available at: The Spanish Patent and Trademark Office, C/Panamá 1, 28036 Madrid]

| | | |
|------|--------------------|----|
| (12) | PATENT APPLICATION | A1 |
|------|--------------------|----|

| | |
|---|---|
| (22) Application filed on: 30.06.2000 | (71) Applicant(s): UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA C/ Jordi Girona, 31 08034 Barcelona, ES |
| (43) Application published on: 16.12.2002 | (72) Inventor(s): Fernández Aguado, Enrique; Ginebra Molins, Maria Pau; Lidgren, Lars; Nilsson, Malin and Planell Estany, Josep Antón |
| (43) Application folder published on: 16.12.2002 | (74) Agent: Undisclosed |

(54) Title: Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation

(57) Summary:

Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation.

The invention relates to a calcium sulphate cement usable as biomaterial. The essential active ingredients are hemihydrated calcium sulphate ($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) and *alpha*-tricalcium phosphate ($\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). To improve its properties, other ingredients such as sulphates, phosphates and/or carbonates of Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} and/or Zn^{2+} are added. A special characteristic of this new cement for biomedical hard-tissue applications is that, after setting, it produces a composite material consisting of a network of crystals of dihydrated calcium sulphate ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) interconnected with crystals of calcium-poor hydroxylapatite ($\text{Ca}_9\text{HPO}_4(\text{PO}_4)_5\text{OH}$).

By controlling the initial proportions of the essential active ingredients, it is possible to control the proportion of the set final products and thus the passive and active resorption rate of the composite material *in vivo*.

[Pages 2-6 have column numbers 1-10 as well as line numbers between the columns at every fifth line]

DESCRIPTION

Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation.

Target sector of the art

Biomaterials for stabilisation of bone fractures and/or filling of bone cavities. Biomaterials for prosthesis and/or implant coatings. Biomaterials for prosthesis and/or implant fixation. Biomaterials for systems administering medicinal products (*Drug delivery systems*). Biomaterials for structures supporting cell growth during tissue engineering (*Tissue engineering scaffolds*).

State of the art

There has been a significant increase in the number of patents and scientific publications on materials of the calcium phosphate cement type used as biomaterials from the time when Brown and Chow in 1985 presented their first patent (W.E. Brown and L.C. Chow, Dental restorative cement pastes, US patent 4,518,430 of May 21, 1985) until today. The principal object of these biomaterials, which essentially consist of calcium phosphates, is to exploit the difference between acidity and basicity existing between the various known calcium phosphates in order to obtain by mixing, in an aqueous solution, a salt with a chemical composition different from that of the initial reactive products, but close to the chemical composition of hydroxylapatite, which is the mineral phase that forms hard tissue. In this manner, the material thus obtained after cement setting, as a result of the chemical reactions of dissolution and precipitation that take place during setting, forms a stable structure of interconnected hydroxylapatite crystals resorbable *in vivo* only by means of cell activity, i.e. by means of osteoclastic and osteoblastic activity. Owing to the apatitic structure of the products obtained by the setting reaction, these materials have osteoconductive properties. However, this type of materials have presented problems of slow resorption *in vivo* and long initial setting times for formulations with good mechanical final properties. This practical discord between setting time and mechanical properties, which is vital to biomedical applications, makes these materials

inappropriate for applications requiring rapid initial mechanical stabilisation.

Likewise, the state of the art as regards calcium sulphate cement now indicates a decrease in the number of patents and scientific publications on biomedical application of this material. The principal reason is the rapid resorption process *in vivo*, which is passive, i.e. without cell activity. In spite of this, calcium phosphate cement has the advantage of fast setting and high initial mechanical resistance, conferring on implants a particularly good initial mechanical stability. In addition, calcium sulphate is an excellent carrier of medicinal ingredients. However, if calcium sulphate is used as the sole component in cement, this material will not have sufficient flexibility to control the bioresorption. On implantation of calcium sulphate cement, it is resorbed too fast to be replaced by new bone tissue during bone growth.

Brief explanation of the invention

The object of the present invention is to produce a new cement consisting of a powder and a liquid that, after being mixed into a paste, will set rapidly over time. The new set material owes its properties to the hydration reactions characteristic to hemihydrated calcium sulphate ($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) and α -tricalcium phosphate ($\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), which form dihydrated calcium sulphate ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) and calcium-poor hydroxylapatite ($\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_8\text{OH}$) respectively as final products of the setting reactions.

Under optimum conditions, the cement must be injectable and/or have a sufficient maximum compression resistance of 50 MPa and/or 60-80% of this value must be obtainable in 30 minutes.

These new cements are injectable by means of injection needles with an interior diameter of 1 to 15 mm and a length of 25 to 150 mm.

The volume of cement injectable at a time varies up to a maximum of 200 ml, depending on the actual requirements.

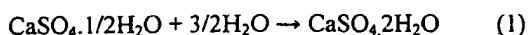
The temperature at which the new cement is injected is controllable during the injection process from 5°C to 50°C. Injection pressure is controllable during the injection process based on the viscosity of the cement.

The preceding objects of the invention as well as other objects will appear from the following description.

According to the present invention, a calcium sulphate cement whose principal reactive ingredients in the powder phase are crystals of hemihydrated calcium sulphate ($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) and α -tricalcium phosphate ($\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) is produced. In the powder phase, other ingredients such as sulphates, phosphates and/or carbonates of Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} and/or Zn^{2+} may also be added. The liquid phase comprises water or an aqueous solution, which may incorporate inorganic or organic salts in dissolution and/or emulsion to serve as accelerators and/or inhibitors and/or porogenic agents.

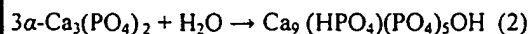
Description of the invention

The first principal ingredient, hemihydrated calcium sulphate, is hydrated according to the following chemical reaction:



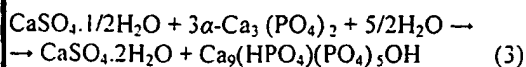
During the hydration process, the calcium sulphate cement sets over time owing to the formation of dihydrated calcium sulphate crystals, which grow and form interconnecting physical points of union until a three-dimensional structure of interconnected crystals is formed, said structure being able to withstand mechanical stress. The hydration reaction of the hemihydrated calcium sulphates is exothermic. The energy released during the process is absorbed by the cement, causing the cement temperature to rise.

The second principal ingredient, α -tricalcium phosphate, is hydrated according to the following chemical reaction:



The hydration process of α -tricalcium phosphate accelerates and the temperature rises during setting.

The new cement, which consists of a mixture of the two active ingredients, is consequently hydrated, theoretically according to the following alkaline chemical reaction:



The advantage of both active ingredients, i.e. hemihydrated calcium sulphate and α -

tricalcium phosphate, being present in one and the same mixture is evident in the light of the above and the explanations following below. As a result of the partial hydration reactions as expressed in Equations (1) and (2), which now take place concurrently according to the hydration reaction expressed in Equation (3), a material is obtained that, once set, will form a three-dimensional structure of interlinked and/or interconnected crystals of dihydrated calcium sulphate ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) and calcium-poor hydroxylapatite ($\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$). Since dihydrated calcium sulphate undergoes passive resorption *in vivo*, i.e. without cell activity, and calcium-poor hydroxylapatite undergoes active resorption *in vivo*, i.e. with cell activity, the cement according to the present invention provides a solution to controlling the resorption rate of the new cement *in vivo* by controlling the relative proportions of the active ingredients in the initial mixture of the powder phase of the cement. As regards the initial setting properties, the new cement also presents new advantages in that the energy released during the setting reaction of the hemihydrated calcium sulphate increases the cement paste temperature and helps accelerate the setting reaction of the second active component, i.e. α -tricalcium phosphate.

The cement according to the invention may contain additives such as sulphates, phosphates and/or carbonates of Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} and/or Zn^{2+} , whose function would be to moderate the setting reaction rate.

In the calcium sulphate cement according to the present invention, the cement powder is premixed with the additives, if necessary, to obtain a homogenous powder mixture. For the liquid substance of the cement is used distilled water or a salt solution, which may contain inorganic and/or organic salts. Both resistance and setting time depend on the particle size of the ingredients of the cement powder. Generally, an average particle size between $0.05 \mu\text{m}$ and $50 \mu\text{m}$, obtained by any kind of grinding method, will provide acceptable properties.

After the powder and the liquid for the cement have been mixed, there is still some time left to mould the cement paste and place it *in situ* directly or by injection. It is possible to vary injection times and setting times, primarily by altering the relative proportions of powder phase and liquid phase of the cement.

The cement according to the present invention is usable as cement with controlled resorption *in vivo* for bone fractures requiring prompt stabilisation, for filling of bone cavities, for osteoporosis, for prosthesis and/or implant coating and/or as fixation material for prostheses and/or implants. Other applications could be use of the new cement for a drug delivery system, since both dihydrated calcium sulphate and calcium-poor hydroxylapatite are excellent carriers and able to function selectively. Likewise, the cement according to the present invention is usable for tissue engineering scaffolds.

The above-mentioned applications are not mentioned in any restrictive sense, and any person skilled in the art may thus find new biomedical applications related to hard tissue.

Embodiment of the invention

Example 1

The compounds $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} + \alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ were weighed out in relative proportions of 100:0, 80:20, 60:40, 40:60, 20:80, 0:100. These powder mixtures were identified as different series and used as powder phase for the cement after homogenisation by means of mixing. As liquid phase was used an aqueous buffer solution of sodium phosphates. The pre-prepared powder and liquid phases were mixed in relative proportions of 0.35 ml liquid and 0.35 mg powder. The pastes thus produced were prepared in a Teflon mould as cylindrical cement specimens 6 mm in diameter by 12 mm high and left to set in a Ringer solution at 37°C for a maximum of 14 days.

3 specimens were selected for each series. The specimens were freeze-dried and pulverised for the purpose of chemical analysis by means of X-ray diffraction. This analysis revealed the existence of two phases, one for dihydrated calcium sulphate and one typical apatite phase associated with the calcium-poor hydroxylapatite. These results confirm the hypothesis that the

setting reaction controls the properties of this cement as expressed in Equation (3).

A comparative analysis of the relative intensities of the diffraction peaks characteristic of the products of the setting reaction made it possible to calculate a calibration line based on the relative percentages of the initial reagents in the powder phase of the cement.

Example 2

After 14 days, 1 set specimen was selected for each series prepared according to Example 1. Each cylindrical specimen was fractured longitudinally according to the Brazil method in an all-round testing machine and protected so that it could be observed in an environmental scanning electron microscope. The observations tally with the results of the X-ray diffraction. Typical interlinked and colony-producing crystals of dihydrated calcium sulphate and calcium-poor hydroxylapatite were observed. The relative proportions of crystals of dihydrated calcium sulphate and calcium-poor hydroxylapatite were up to what could be expected from the relative proportions of active ingredients that formed the powder phase of the cement.

Example 3

After 14 days, 5 specimens were selected for each prepared series according to Example 1. Each cylindrical specimen was compression-tested in an all-round testing machine until fracturing occurred. The average compression resistance was calculated based on the individual results of each of the five specimens for each series. It was established that the maximum compression resistance obtained after 14 days' setting is expressible as a linear combination of the maximum compression resistance values obtained for series 100:0 and 0:100. It was established that the linear combination coefficients varied from 0 to 1 and correlated directly with the theoretical weight proportions of dihydrated calcium sulphate and calcium-poor hydroxylapatite found in the set mixtures.

PATENT CLAIMS

1. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation characterised in that the composition consists primarily of calcium sulphate and calcium phosphate.
2. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claim 1 characterised by consisting of the aggregate of one part in powder form and another part in liquid form that, after rapid mixing into a paste, will set over time.
3. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claim 1 characterised in that the reactive constituents of the powder are hemihydrated calcium sulphate and *alpha*-tricalcium phosphate.
4. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claim 3 characterised in that the *alpha*-tricalcium phosphate is replaceable in whole or in part by any other calcium phosphate obtained by precipitation in liquid phase or by sintering at high temperatures.
5. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claim 4 characterised in that the calcium phosphates replacing the *alpha*-tricalcium phosphate in whole or in part are one of the following compounds: $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CaHPO_4 , $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$, $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.
6. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claim 3 characterised in that the hemihydrated calcium sulphate is wholly or partially replaceable by hemihydrated calcium sulphate of the *alpha* type and/or the *beta* type.
7. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claim 3 characterised in that sulphates, phosphates and/or carbonates of Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} and/or Zn^{2+} may be added during the powder phase of the cement.
8. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claim 3 characterised in that *alpha*-tricalcium phosphate is obtained by wet-process and/or dry-process methods followed by heat treatment in solid form at sintering temperatures between 800 and 1550°C.
9. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claims 3 and 8 characterised in that the *alpha*-tricalcium phosphate has been ground by any kind of grinding method to an average particle size of 100 μm or smaller.
10. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claim 9 characterised in that the *alpha*-tricalcium phosphate has a particle size smaller than 100 μm , preferably smaller than 50 μm , preferably smaller than 20 μm , preferably smaller than 10 μm , preferably smaller than 5 μm .
11. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claims 3 and 6 characterised in that the hemihydrated calcium sulphate of the *alpha* type and/or the *beta* type has an average particle size smaller than 100 μm , preferably smaller than 50 μm , preferably smaller than 20 μm , preferably smaller than 10 μm , preferably smaller than 5 μm .
12. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claim 2 characterised in that the liquid phase of the cement is obtained by means of distilled water and/or an aqueous solution and/or a saline solution and/or a solution of inorganic salts and/or a solution of organic salts.
13. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claims 2 and 12 characterised in that the liquid phase of the cement may contain sulphates, phosphates and/or carbonates of Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} and/or Zn^{2+} .
14. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claims 2, 12 and 13 characterised in that the liquid phase of the cement may contain biopolymers and/or organic acids and/or inorganic acids and/or synthetic polymers.
15. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in any of the preceding claims characterised in that the cement may contain antioxidants and/or vitamins and/or antibiotics and/or bone growth factors.
16. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claim 3 characterised in that, during the powder phase of the cement, the relative weight ratio of hemihydrated calcium sulphate to *alpha*-tricalcium phosphate lies between the quotients

100:0, 99:1, 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80, 10:90, 1:99, 0:100.

17. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claim 7 characterised in that the weight quantity of these additives in relation to the powder lies between 0 and 50%.

18. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claim 7 characterised in that the weight quantity of these additives in relation to the liquid phase lies between 0 and 25%.

19. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claims 2, 3 and 12 characterised in that the relative proportion between the cement's liquid phase and its powder phase is between 0.1 ml/g and 10 ml/g, preferably below 10 ml/g and/or preferably below 5 ml/g and/or preferably below 1 ml/g.

20. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in any of the preceding claims characterised in that, after setting, it has a maximum compression resistance between 5 and 10 MPa and/or preferably between 10 and 20 MPa and/or preferably between 20 and 40 MPa and/or preferably between 40 and 80 MPa and/or preferably above 80 MPa and below 150 MPa.

21. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in claim 20 characterised in that the cement reaches from 60 to 80% of its maximum compression resistance after not less than 24 hours, preferably after not less than 12 hours, preferably after not less than 6 timer, preferably after not less than 3 timer, preferably after not less than 1 time, preferably after not less than 30 minutes, preferably after not less than 15 minutes.

22. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in each of the preceding claims characterised by being injectable by means of injection needles having an interior diameter of not less than 1 mm and not more than 15 mm and an injection length of not less than 25 mm and not more than 200 mm.

23. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in each of the preceding claims characterised by being injectable in amounts ranging from 1 ml cement to 200 ml cement.

24. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in each of the preceding claims characterised by being

settable *ex vivo* at controlled temperatures ranging from 5 to 100°C.

25. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in each of the preceding claims characterised by being injectable *in vivo* at controlled cement temperatures ranging from 5 to 50°C, preferably at 37°C.

26. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in each of the preceding claims characterised by being injectable at an appropriate injection pressure depending on the viscosity of the cement and the characteristics of the injection pistol.

27. Calcium sulphate cement capable of controlled biodegradation as claimed in each of the preceding claims characterised by injection times of less than 5 minutes and/or preferably around 3 minutes and/or setting times of less than 15 minutes and/or preferably below 10 minutes and/or by having an approximate compression resistance of 30 MPa after a period of approximately 10 minutes and/or by maintaining the approximate pressure resistance of 30 MPa during the first 3 months following implantation.

[National
coat of
arms]

THE SPANISH PATENT AND
TRADEMARK OFFICE

SPAIN

(11) ES 2 178 556

(21) Application no: 200001707

(22) Application filed on: 30.06.2000

(32) Priority date:

INFORMATION ON THE STATE OF THE ART

(51) Int. Cl.: C04B 11/00, 11/28, A61F 2/28

RELEVANT DOCUMENTS

| Category | Documents cited | Patent claims affected |
|----------|---|------------------------|
| X | WO 9747334 A (BIOLAND) 18.12.1997, patent claims 1,4,5,6,7. | 1-3,6,20 |
| X | US 5462722 A (LIU et al.) 31.10.1995, examples. | 1-3,10,11 |
| X | WO 9117722 A (LIFECORE BIOMEDICAL) 28.11.1991, patent claims. | 1-3 |
| A | US 5681873 A (NORTON et al.) 28.10.1997, patent claims. | 1-27 |

Categories of the cited documents

X: of particular relevance

Y: of particular relevance combined with one or more
in the same category

A: shows the state of the art

O: made public by other means than written form

P: published between the priority date and the filing date

E: preceding document, published after the filing date

This information concerns

[X] all the patent claims

[] patent claims nos.:

Date of drawing up this information
12.11.2002

Examiner
J. García-Cernuda Gallardo

Page
1/1

I, the undersigned Marianne Enochsén, state-authorised translator and interpreter in the English language, hereby certify that the preceding translation is a true and faithful rendering of the preceding documents in the Danish language.

Birkerød, 7 July 2003




Marianne Enochsén

State-authorised translator and interpreter